#### (54) BENEDICTION OF LOVE HAVING PREVENTIVE AND ADDITIONAL **EFFECT**

(11) 3-17024 (A) (43) 25.1.1991 (19) JP (21) Appl. No. 64-152795 (22) 15.6.1989

(71) TADASHI SATO (72) TADASHI SATO

(51) Int. Cl5. A61K45/00

**PURPOSE:** To enable the remedy of inflammation, suppression of the proliferation of cancer tissue and stabilization of vegetality and emotional system by giving

a benediction on the face using a particular food.

CONSTITUTION: A benediction is given upon a person on the face (including mouth, nose and eyes) using a particular food (refer to Japanese Patent Application Sho 62-210720) effective in continuously shifting the equilibrium point of an autonomic nervous system from extremely tensioned state of sympathetic nerve or parasympathetic nerve to an intermediate point and increasing the spontaneous recovery power and emotional stability. The process is performed in principle in the territory of Japan by a restricted organization under the sanction of the representative of said organization, using fingers or tools or contacting with a sacred article. kiss.

#### (54) SUSTAINED RELEASE AGENT FOR ACTIVE COMPONENT

(11) 3-17025 (A) (43) 25.1.1991 (21) Appl. No. 64-150409 (22) 15.6.1989 (43) 25.1.1991 (19) JP

(71) NIPPON OIL & FATS CO LTD (72) TORU YASUKOCHI(1)

(51) Int. Cl<sup>5</sup>. A61K47/48,A61K7/46,A61L9/01//A01N25/18,C11B9/00

PURPOSE: To provide a sustained release agent for active component composed of an ester of an oxyalkylene derivative such as polyhydric alcohol having carboxyl group and an active component having hydroxyl group, soluble in water as well as organic solvents and usable in the form of solid as well as

CONSTITUTION: The objective sustained release agent is composed of an ester of (A) an oxyalkylene derivative of a polyhydric alcohol or polybasic carboxylic acid having carboxyl group (e.g. the compound of formula I to V) and (B) an active component having hydroxyl group such as perfumery (e.g. phenetyl alcohol or geraniol). The active component is slowly released by the hydrolysis of the agent to keep the activity over a long period. Since the agent has polyoxyalkylene ether skeleton, it can be prepared in the form of solid or liquid and the solubility to various solvents can be controlled.

| HOOC(0, H; D) w (0, H; D) (0, H; D) OOD; HD; HDCOOO                                                                                                 | H. COO! |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------|
|                                                                                                                                                     | I       |
| Ċ <sup>(*</sup> H <sup>±</sup> Ô(C <sup>*</sup> H <sup>*</sup> O) <sup>20</sup> (C <sup>*</sup> H <sup>*</sup> O) <sup>4</sup> CH <sup>*</sup> COOH | 11      |
| CH2O(C, H,O) № CH2COOH                                                                                                                              |         |
| CH*O(C*H*O)*CH*COOH                                                                                                                                 | IJ      |
| CH'0(C'H'0) ™OC(CH') COOR                                                                                                                           | N       |
| нососи-сисоо(С ± и • о) м (С 3 и • о) м соси-сисоон                                                                                                 | V       |

#### (54) DEHYDROGENATION

(11) 3-17026 (A)

(43) 25.1.1991 (19) JP

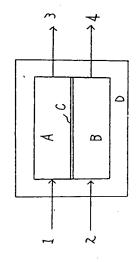
(21) Appl. No. 64-151224 (22) 13.6.1989

(71) AGENCY OF IND SCIENCE & TECHNOL (72) NAOJI ITO

(51) Int. Cl<sup>5</sup>. C07B35/04,C01B7/14,C01B17/04,C07C5/48,C07C11/08,C07C11/16, C07C15/04,C07C15/46//C07B61/00

PURPOSE: To advantageously carrying out dehydrogenation without requirement of a separation process of unreacted raw materials or energy supply for heating by using a dehydrogenation reactor composed of a dehydrogenation chamber and a hydrogen combustion chamber mutually separated by a hydrogenpermeable membrane and respectively having an adiabatic structure.

CONSTITUTION: A dehydrogenation reactor composed of a dehydrogenation chamber (A) and a hydrogen combustion chamber (B) having a structure capable of introduction of oxygen or an oxygen-containing gas mutually separated by a hydrogen-permeable membrane (C) and respectively having an adiabatic structure (D) where incoming of heat from the outside and outcoming of heat to the outside are cut off is used. Hydrogen generated in the dehydration chamber (A) is transferred into the hydrogen combustion chamber (B) through the hydrogen-permeable membrane (C) and reacted with oxygen introduced thereinto to be continuously and perfectly removed. The heat generated by the oxidation of hydrogen is adiabatically transferred from the hydrogen combustion chamber (B) to the dehydrogenation chamber (A) at the same time so that the heat of reaction in the dehydration accompanying a large endthermic heat may be made up.



# <sup>®</sup> 公開特許公報(A) 平3-17025

東京都町田市図師町1326-28

| ®Int. Cl.⁵                          | 識別記号        | 庁内整理番号                        | 43公開 | 平成3年(1991)1月25日 |
|-------------------------------------|-------------|-------------------------------|------|-----------------|
| A 61 K 47/48<br>7/46<br>A 61 L 9/01 | Z<br>B<br>V | 7624-4C<br>8413-4C<br>7305-4C |      |                 |
| // A 01 N 25/18<br>C 11 B 9/00      | 102 Z       | 7043-4H<br>7106-4H            |      |                 |
|                                     |             | 審査請求                          | 未請求  | 青求項の数 1 (全6頁)   |

図発明の名称 徐放性活性成分放出剤

秋 本

②特 願 平1-150409

20出 願 平1(1989)6月15日

⑩発 明 者 安 河 内 徹 神奈川県川崎市川崎区藤崎2-3-9

⑪出 顋 人 日本油脂株式会社 東京都千代田区有楽町1丁目10番1号

新

明 細 書

#### 1. 発明の名称

個発 明 者

徐放性活性成分放出剤

#### 2. 特許請求の範囲

1. (a)カルボキシル基をもつ多価アルコールまたは多価カルボン酸のオキシアルキレン誘導体と(b)水酸基をもつ活性成分とのエステルからなる徐放性活性成分放出剤。

#### 3. 発明の詳細な説明

#### (産業上の利用分野)

本発明は水酸基をもつ活性成分の早過ぎる失活を制御し、ゆっくりと持続的に放出するための放出剤に関する。

#### 〔従来の技術〕

活性成分の失活を制御し、徐放性にする試みは 既に行なわれている。たとえば、香料等揮発性の 大きい成分については、多孔質体に吸着させる、 シクロデキストリン等に包接させる、ゲルの中に 閉じこめる毎の方法がとられている。

(発明が解決しようとする課題)

しかし、上述の方法にはつぎのような欠点がある。多孔質体に吸着させる場合は水と接触すると一時に脱船が起こってしまい、包接化合物とする場合には包接できる化合物が吸られること・また包接化合物は水と置換しやすいので水が存在すると吸着の場合と同じく一時に放出してしまい、ゲルの中に閉じこめる場合は固型物では使用できても、液状にはならない。

徐放性活性成分放出剤の性質として、水にも有 概形媒にも形解することができ、さらに固形にも 放状にもすることができれば、使用できる用途範 囲が非常に広くなる。

#### (瞬間を解決するための手段)

本発明者らは、これらの問題点を解決すべく記
意欲討した配果、(a)カルボヤシル基をもつが順ア
ルコールまたは多価カルボン酸のオヤシアルヤレ
ン誘導体と(b)水酸基をもつ活性成分とのエステル
が、活性成分を称々に放出することができるうえ、
水にも脊機器碟にも溶解し、また固形にも液状に

もすることができることを見出し、本発明に到達 した。

本発明は、(a)カルボキシル基をもつ多価アルコールまたは多価カルボン酸のオキシアルキレン誘導体と(b)水漿基をもつ活性成分とのエステルからなる徐放性活性成分放出剤である。

水酸基をもつ活性成分としては、たとえばリナロール、ゲラニオール、シトロネロール、セロール、フェネチルアルコール、桂皮ンターフェネチルアルコール・桂皮ンタース・8ージオール・ジベレリン類・サイトカクール・カーショール・カーカール・ボンテロンル・カース・カーカール・ボンテロン・ローオール・ボンテロン・ローカール・ボンテロン・ローカール・ボンテロン・ローカール・ボンテロン・ローカール・ボンテロン・ローカール・ボンテロン・ローカール・ボンテロン・ローカール・ボンテロン・ローカール・ボンテロン・ローカール・ボーン・カール・ローカーの配偶体などがあげられる。

たは共重合体で、カルポキシル基とオキシアルキ レン基をもつものも使用される。

(1)式において2を残基とする2~8個の水蔵基 をもつ化合物としては、カテコール、レゾルシン、 ヒドロキノン。フロログルシン専の多価フエノー ル;エチレングリコール、プロピレングリコール。 ブチレングリコール、ドデシレングリコール、オ クタデシレングリコール. ネオペンチルグリコー ル、スチレングリコール、グリセリン、ジグリセ リン、ポリグリセリン、トリメチロールエタン。 トリメチロールプロパン。 1, 3, 5 ーペンタントリ オール。エリスリトール、ペンタエリスリトール。 ジベンタエリスリトール、ソルビトール、ソルビ タン、ソルバイド、ソルビトールーグリセリン確 合物、アドニトール、アラピトール、キシリトー ル、マンニトールなどの多価アルコール類;キシ ロース、アラビノース、リボース、ラムノース、 グルコース. フルクトース. ガラクトース. マン ノース、ソルボース、セロビオース、マルトース・ イソマルトース、トレハロース、シュークロース。 カルボキシル基をもつ多価アルコールのオキシ アルキレン誘導体の例として、つぎの(1)式で示される化合物がある。

$$Z = (O(A^{1}O)_{\mathcal{L}}X)_{B}$$

$$(O(A^{2}O)_{mR})_{b}$$

$$(O(A^{3}O)_{nH})_{c}$$

(ただし、Zは2~8個の水酸基をもつ化合物 Z
(OH) a+b+c の残基、A¹O、A²O およびA³O は
それぞれ炭素数2~18のオキシアルキレン基の
1 超または2 種以上で、2 種以上のときはブロック状に結合していてもランダム状に結合していて
もよく、Xはエステル結合していると同時に遊離のカルボキシル基をもつ多塩基酸のアシル基また
は一尺COOH、尺は炭素数1~3のアルキレン
基、尺は炭素数1~24の皮化水素法、a≥1・b≥O、C≥Oかつa+b+c=2~8・4≥O・m≥O・n≥Oかつaℓ+bm+cn=1~15

(1) 式において、Xが基合性の不飽和多塩基酸の アシル基である場合には、(1) 式化合物の基合体ま

ラフイノース・ゲンチアノース・メレジトースな どの糖類;それらの部分エーテル化物や部分エス テル化物等がある。

A10. A20 および A30 で示される炭素数 2 ~ 1 8 のオキシアルキレン基としては、オキシエチレン基、オキシプロピレン基、オキシプチレン基。オキシテトラメチレン基、オキシアトラデシレン基、オキシトラデシレン基、オキシャー・サデシレン基、オキシオクタデシレン基などがある。

Xをアシル基とする多塩基酸としては、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジリン酸、スペリン酸、アゼライン酸、ドデカン二酸、ブラシリン酸、チナラデカン二酸、オクタデカン二酸、マレイン酸、マレイン酸、イタコン酸、トランスグルタコン酸、βーヒドロムコン酸等のトリカルボン酸:トリカルバリル酸等のトリカルボン酸:

リンゴ酸、酒石酸、タエン酸等のヒドロキシカルポン酸;フタル酸、イソフタル酸、テレフタル酸、3ーメチルフタル酸、4ーメチルフタル酸、2ーメチルイソフタル酸、4ーメチルイソフタル酸、スチルテレフタル酸、ヘミメリト酸、トリメリト酸、トリメシン酸等の芳香族カルボン酸などがある。

ドで示される炭素数1~3のアルキレン基としては、メチレン基、エチレン基、エチレン基、エチリデン基、
プロピレン基、イソプロピレン基、イソプロピリ
デン基等がある。

Rで示される炭素数1~24の炭化水素基としてはメチル基・エチル基・ブロビル基・イソプタル基・第三プチル基・アミル基・イソアミル基・ヘキシル基・ヘブチル 基・2~エチルヘキシル基・オクチル基・ノニル 基・デシル基・ウンデシル基・ドデシル基・イソ トリデシル基・テトラデシル基・ヘキサデシル基・イソオクタデシル基・アリル基・メタリル基・オレイル基・アラアシル基・オレイル基・アリル基・アリル基・メタリル基・オレイル基・アリル基・メタリル基・オレイル基・アリル基・メタリル基・オレイル基・

$$Z^{1} = (COO(A^{4}O)_{p}R^{1})_{d}$$

$$Z^{1} = (COO(A^{5}O)_{q}H)_{o}$$

$$(2)$$

(ただし、2<sup>1</sup>は2~4 価の多価カルボン酸 2<sup>1</sup>(COOH)<sub>d+e+f</sub>の残基、A<sup>4</sup>OとA<sup>5</sup>Oは炭素数 2~18のオキシアルキレン基、R<sup>1</sup>は炭素数 1~24の炭化水素基、d≥0、e≥0、f≥1かつ d+e+f=2~4、P≥0、q≥0かつpd+qe=1~1500である。)

プを残基とする多価カルポン酸は、(1)式においてエステル結合している X をアジル基とする多価カルポン酸と同様であり、 A<sup>4</sup>O と A<sup>5</sup>O のオキシアルキレン基は A<sup>1</sup>O 、 A<sup>2</sup>O 、 A<sup>3</sup>O と同様であり、R<sup>1</sup>の 放化水素基は R と同様である。

また、下記(3)式で示される不飽和モノカルボン酸もしくは不飽和多価カルボン酸のポリオキシアルキレン防導体の重合体。またはこれと不飽和モノカルボン酸もしくは不飽和多価カルボン酸との共宜合体も、カルボキシル基をもつ多価カルボン酸のオキシアルキレン誘導体として使用できる。

オクチルドデンル基、ドコンル基、デシルナトラ デンル基、ペンジル基、クレジル基、ブチルフェ ニル基、ジブチルフェニル基、オクチルフェニル 基、ノニルフェニル基、ドデンルフェニル基、ジ オクチルフェニル基、ジノニルフェニル基、スチ レン化フェニル基などがある。

(1)式の化合物は、2~8個の水酸基をもつ化合物から誘導されたポリオキシアルキレンエーテルと多塩基酸または無水多塩基酸とをエステル化反応させるか、あるいはポリオキシアルキレンエーテルとクロロ酢酸、ブロモ酢酸、2ークロロデオン酸、3ークロロブロピオン酸、2ークロロー2ーメチルプロピオン酸、2ークロロ監酸、2ープロモ酪酸等のハロゲン化アルキルカルポン酸とのウイリアムソン合成反応によって得ることができる。

カルボキシル基をもつ多価カルボン酸のオキシ 接 アルキレン酸導体の例として、つぎの(2)式で示さ れる化合物がある。

$$Z^{2} = (COO(A^{7}O)_{8}H)_{h}$$
(3)

 $(ただし、<math>Z^2$ は  $1 \sim 4$  価の不飽和カルボン散  $Z^2$ ( $COOH)_{g+h+i}$  の残基、 $A^6O$  と  $A^7O$  は炭 案数  $2 \sim 1$  8 のオキシアルキレン基、 $R^2$  は炭 案数  $1 \sim 2$  4 の炭化水 素基、 $g \ge 0$  、 $h \ge 0$  、 $i \ge 0$  、かつ  $g+h+i=1\sim 4$  、 $r \ge 0$  、  $s \ge 0$  かつ r g+s  $h=1\sim 1$  5 0 0 である。)

Z<sup>2</sup>を残基とする 1 ~ 4 価の不飽和カルポン酸と しては、アクリル酸、メタクリル酸、クロトン酸、 マレイン酸、フマル酸、イタコン酸、シトラコン 酸、メサコン酸、シスまたはトランスーグルタコ ン酸、αまたはβ-ヒドロムコン酸等がある。

A<sup>6</sup>O と A<sup>7</sup>O は、(1) 式と(2) 式の A<sup>1</sup>O ~ A<sup>5</sup>O と同様である。

(3)式化合物と共重合する不飽和モノカルポン酸または不飽和多価カルボン酸は、(3)式の Z<sup>2</sup>を機基とする 1 ~ 4 価の不飽和カルボン酸と同様である。

本発明の徐放性活性成分放出剤において、カル

ポキシル基とエステル化された活性成分は加水分 解により徐々に放出され、ポリオキシアルキレン エーテル骨格と炭化水素基は徐放性活性成分の祭 固点や溶媒への溶解性などの性状を決定する。

このポリオキシアルキレンエーテル骨格におい て、オキシエチレン基の含有量が多いと水に唇解 しゃすくなり、少いと巻解しにくくなる。また。 段素数 3 以上のオキシアルキレン基や炭化水素基 は極性の小さい有機器媒との親和性を大きくする。

本発明の徐放性活性战分放出剤において、一般 式(1)または(2)で示され化合物のエステルは。(3)式 の化合物の連合体や共直合体のエステルよりも疑 固点や落媒への格解性を調整しやすい。

#### (発明の効果)

本豬岄の徐放性活性成分放出剤は加水分解され て活性成分を徐々に放出し、長期間にわたって活 性を持続することができる。また,ポリオキシア ルキレンエーテル背格をもつために。固体や液体 のものを設造することができ、また種々の啓媒に 対して器解性を調査することができる。

下記の各成分を四つロフラスコにとり、登案が ス雰囲気下に100±5℃で3時間反応を行なっ た。ついで、トリエチルアミンと無水コハク酸を 2~5 = H.f. 120 ± 5 でで留去して2350 よのポリアルキレングリコールジコハク酸エステ ル(化合物ル2)を得た。

HO(C2H4O)3(C3H6O)34(C2H4O)3H 2 2 5 4 9 (1モル)

2 1 0 8 無水コハク酸

(1 + n)

(21モル) 1019

化合物 AG 2 は動粘度(40°0)516.5 cst. 酸価 4 7.9 . 水鉄基価 1.2 であり、エステル化率

#### 野油州3

トリエチルアミン

97.65であった。

下記の各以分をオートクレープにとり、温楽ガ ス 非 囲 気 下 。 1 0 0 ± 5 つ に 加 温 し 。 9 N ー 水 敏 化ナトリウム水料板150叫を徐々に圧入した。 金量圧入後、130±100で5時間の反応を行 (実施例)

つぎに製造例および実施例により説明する。 双 浩 例 1

下記の各成分を四つロフラスコにとり、気柔が ス雰囲気下に80±5℃で7時間の重合反応を行 なった。

CH<sub>3</sub>

CH2=CCOO(C2H4O)5(C3H6O)15CH3 1 1 9 0 9

(1モル)

7 2 8 CH2=CHCOOII (1モル)

1 2 8 過酸化ペンソイル

(0.05モル)

トルエン

10000

ついで. トルエンを10~30=Hタ. 100 ±100で留去し、1050mの共重合体(化合 物成1)を得た。化合物成1は粘構な液体で、酸 価438.ケン化価85.2. 減量平均分子量62, 000であった。

製造例 2

なった。ついでオートクレーブから取り出し、3 5 多塩酸を加えて p H を 2 以下にして 1 0 0 ± ! 0 0で1時間処理したのち、1 4 の飽和食塩水で 3回水洗を行なった。110±100.10~3 0 = H & で脱水後、結晶を沪別して生成物(化合 物化3)19309を得た。

C<sub>18</sub> H<sub>37</sub> O (C<sub>2</sub> H<sub>4</sub> O) 35 (C<sub>3</sub> H<sub>6</sub> O)<sub>7</sub> H 2 2 1 8 %

(1モル)

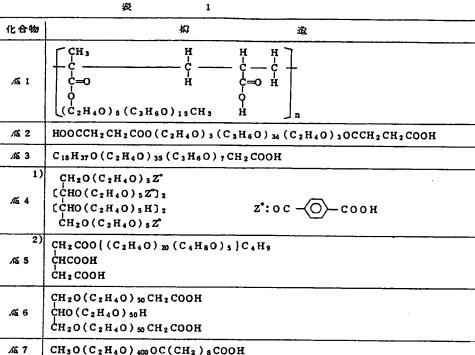
C&CH2 COOH 1 1 3.4 %

(1.2 モル)

化合物/63は動粘度(40°0)345.3cst. 酸価 2 5.1 . 水酸基価 1.2 であり、エーテル化率 95%であった。

以下、同様の方法で表1に示す各化合物を得た。





注 1) ソルピトール認必体

2) { 】内はランダム状付加物

HOCOCH=CHCOO(C2H4O)10(C3H6O)10COCH=CHCOOH

#### 奖施例1

化合物/63、11378(0.05モル)とトル エン3008を四つロフラスコにとり。フェネチ ルアルコール 6.1 & ( 0.0 5 モル ) とパラトルエ ンスルホン酸 1.29を加え、窒素ガス努朗気下に 100±10℃でエステル化反応を行なった。

AS B

生成水が出なくなってから反応を止め、500 Pの飽和食塩水で3回水洗後.110±10℃. 10~30口HAで脱水と脱トルエンを行ない。 結晶を戸別してフェネチルアルコールエステル( ケン化価:239)を得た。

以下同様にして表1の各化合物のフェネチルア ルコールエステルを存た。

烫1のフェネチルアルコールエステル各18十 つを塩酸でpH4に調整した50重量多のメタノ ール水溶板509に容解した。その半量を直径1 0 mのシャーレ化とり、シャーレを朔放した玄玄 の状態で 5 0 0 の 換気扱 置付 恒 温 宿 中 に 2 4 時 間 GUL. 双存するフェネチルアルコールの旅をつ ぎの方法で側定した。

すなわち.シャーレに幾存している格液を0.2 Aの水酸化ナトリウムを含有する50 煮畳のメタ ノール水器液509に溶解し、80±10℃で1. 時間環流したのち、ジエチルエーテルを用いて遊 離したフェネチルアルコールを抽出し、ガスクロ マトグラフィーでフエネチルアルコールを定丘し た(サンプル値)。

コントロールとして、フェネチルアルコールエ ステルのpH4の50酉畳 ダメタノール水器液の 殴りの半量を用い、 同様の方法でフェネチルアル コールを定針した(コントロール値)。

サンプル値とコントロール値から各フェネチル アルコールエステル中のフェネチルアルコールの 残存率を収めた結果を表2に示す。

また、比较として 0.1 8 のフェネチルアルコー ルに 0.9 &のポリオやシエチレン(10モル)ノ ニルフェニルエーテルを加えたものと、Q98の ポリアクリルアミドを加えたものについても同位 の試験を行ない、その結及も収2に示す。

裂 2 より、 本発明の徐放性活性成分の放出剤は



## 優れた 持統性を有していることがわかる。

#### 疫 2

|   |                                | 7 : | - ネタ | トルアルコールとのエステル | 夏存茲(奶 |
|---|--------------------------------|-----|------|---------------|-------|
|   | 化                              | 合   | 物    | A6 1          | 4 2.1 |
|   | 1ይ                             | 合   | 物    | AS 2          | 5 3.4 |
| * | 化                              | 合   | 物    | <i>1</i> 63   | 6 0.3 |
| _ | 化                              | 合   | 物    | 16.4          | 4 8.9 |
| 発 | 化                              | 合   | 物    | AS 5          | 5 4 6 |
| 明 | 化                              | 合   | 物    | 16.6          | 6 5.4 |
|   | 化                              | 合   | 物    | AS 7          | 5 9.7 |
|   | 化                              | 合   | 物    | AS 8          | 4 6.9 |
| 比 | ポリオキシエチレン(10モル)<br>ニルエーテルとの混合物 |     | 3.5  |               |       |
| 較 | ボ                              | リア  | 71)  | ルアミドとの混合物     | 7. 5  |

### 突施例 2

突施例 1 と同様にして、ゲラニオールエステルを製造し、突施例 2 と同様の方法で持続性を測定した。また比較として、ゲラニオールとポリオやシエチレン(20 モル)ソルビタンモノオレエートとの混合物・およびアクリルアミドとの混合物を用いた。これらの結果を表 3 に示す。

袋3より、本発明の徐放性活性成分放出剤が低れた持続性を有していることがわかる。

支

|   | 2                                    |        |
|---|--------------------------------------|--------|
|   | ゲラニオールとのエステル                         | 费存率(%) |
|   | 化合物水1                                | 3 6.2  |
|   | 化 合 物 14.2                           | 4 6.9  |
| 本 | 化合物 463                              | 5 2.3  |
| ~ | 化合物 /6.4                             | 4 2.4  |
| 発 | 化合物水5                                | 4 7.0  |
| 朔 | 化合物 466                              | 5 7.1  |
|   | 化合物 16.7                             | 5 0.4  |
|   | 化合物 168                              | 4 1.1  |
| 比 | ポリオ中シエチレン(20モル)ソルビタン<br>モノオレエートとの混合物 | 2.4    |
| 钗 | ポリアクリルアミドとの混合物                       | 5.8    |